

·论著·

基于孟德尔随机化法的睡眠时间与心力衰竭因果关联研究

刘振宇，魏云鹏，王江敏，邢彦*

100094 北京市海淀区疾病预防控制中心

*通信作者：邢彦，主任医师，E-mail：xingyan1973@163.com

【摘要】 **背景** 睡眠时间与心力衰竭相关，但大多数研究为观察性研究，由于混杂因素过多难以进行因果关联的推断。**目的** 采用两样本孟德尔随机化方法评估睡眠时间过短和睡眠时间过长与心力衰竭的因果关联。**方法** 研究数据来自全基因组关联分析（GWAS）汇总数据库，其中睡眠时间过短包含 106 192 例样本，睡眠时间过长 34 184 例样本，分别选取合适的 SNPs 作为工具变量，采用逆方差加权法、加权中位数法和 MR-Egger 回归法等进行两样本孟德尔随机化分析，以 OR 值评估睡眠时间与心力衰竭之间的因果关联。采用异质性检验、水平多效性检验、leave-one-out 检验等进行敏感性分析。**结果** 筛选到与睡眠时间过短相关的 SNPs 有 23 个，与睡眠时间过长相关的 SNPs 有 5 个，IVW 结果显示睡眠时间过短是心力衰竭发生的危险因素［*OR*（95%*CI*）=2.347（1.209~4.555）］，而睡眠时间过长可能是心力衰竭发生的保护因素［*OR*（95%*CI*）=0.774（0.141~4.249）］，但结果无统计学意义，在剔除存在水平多效性的 SNP 后进行敏感性分析，表明 MR 结果具有稳健性。**结论** 睡眠时间过短与心力衰竭存在正向因果关联，即睡眠时间过短会增加心力衰竭的患病风险。

【关键词】 睡眠；睡眠时间；心力衰竭；孟德尔随机化；因果推断

【中图分类号】 R163 【文献标识码】 A DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0331

The Causal Relationship between Sleep Duration and Heart Failure Based on Mendelian Randomization Analysis

LIU Zhenyu，*WEI Yunpeng*，*WANG Jiangmin*，*XING Yan**

Haidian District Center for Disease Control and Prevention，*Beijing 100094*，*China*

**Corresponding author*：*XING Yan*，*Associate chief physician*；*E-mail*：*xingyan1973@163.com*

【Abstract】 **Background** The correlation between sleep duration and heart failure has been established，yet the majority of studies are observational in nature，rendering causal inference difficult due to confounding variables. **Objective** To explore the causal relationship between both inadequate and excessive sleep durations and heart failure using two-sample Mendelian randomization. **Methods** The research data was derived from the genome-wide association study（GWAS）summary database，wherein inadequate sleep duration consisted of 106，192 samples and excessive sleep duration consisted of 34，184 samples. Appropriate single nucleotide polymorphisms were selected as instrumental variables，and two-sample Mendelian randomization analyses were conducted using inverse variance weighted，weighted median，Weighted mode and MR-Egger regression to evaluate the causal relationship between sleep duration and heart failure，as measured by the odds ratio. Sensitivity analyses were performed using heterogeneity testing，horizontal pleiotropic test，and leave-one-out analysis. **Results** 23 SNPs were identified as being associated with inadequate sleep duration，while 5 SNPs were associated with exessive sleep duration. The IVW analysis revealed that inadequate sleep duration is a risk factor for heart failure［*OR*（95%*CI*）=2.347（1.209-4.555）］，while excessive sleep duration may be a protective factor［*OR*（95%*CI*）=0.774（0.141-4.249）］，though the latter finding did not reach statistical significance. Sensitivity analysis，after removal of SNPs with multiple testing correction，demonstrated the robustness of MR results. **Conclusion** There is a positive causal relationship between short sleep duration and heart failure，

引用本文：刘振宇，魏云鹏，王江敏，等．基于孟德尔随机化法的睡眠时间与心力衰竭因果关联研究［J］．中国全科医学，2025. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0331.［Epub ahead of print］［www.chinagp.net］

LIU Z Y，WEI Y P，WANG J M，et al. The causal relationship between sleep duration and heart failure based on mendelian randomization analysis［J］. Chinese General Practice，2025.［Epub ahead of print］

that is, short sleep duration increases the risk of heart failure.

【Key words】 Sleep; Sleep duration; Heart failure; Mendelian randomization; Causal inference

心力衰竭是一种临床综合征，通常被描述为心脏泵血和/或充血能力下降的疾病，其可能由心脏结构或功能异常导致心输出量不足，也可能是由于代偿性神经激素激活和左心室充盈压升高引起的心输出量不足。据统计，截止至2017年，全世界约有6 400万人患有心力衰竭，而根据中国高血压调查估计中国大约有1.3%的人患有心力衰竭。随着人口老龄化、相关危险因素的增加以及心肌梗死后生存期的延长，其患病率逐渐增加[1-2]。

适宜的睡眠时间在维持人类健康和福祉方面起着至关重要的作用[3]。以往的研究已经表明，极端的睡眠时间是一系列慢性疾病的重要风险因素，例如糖尿病和一些心血管疾病[4-5]。既往的一些人群研究表明，睡眠时间过短或过长可能与心衰有关[6-8]。然而，传统的观察性研究易受混杂因素和反向因果的影响，使得暴露因素与疾病结局之间的因果关联难以进行准确推断。孟德尔随机化（mendelian randomization，MR）分析是指基于大样本的全基因组关联分析（genome wide association study，GWAS）数据库，筛选出与暴露因素有较强相关的单核苷酸多态性（single nucleotide polymorphism，SNPs）作为工具变量，来推断暴露因素与疾病结局之间的因果关联，从而减少混杂因素对疾病结局所产生的偏倚[9]。既往MR研究表明，睡眠时间与多种疾病相关，但探讨睡眠时间与心力衰竭之间的MR研究较少，且分析过程并不严谨[10-12]。因此本研究拟通过MR方法探讨睡眠时间是否与心力衰竭的发生有关，为心力衰竭的防控提供依据。

1 对象与方法

1.1 研究设计与数据来源

本研究利用睡眠时间不足（睡眠时间<7 h）和睡眠时间过长（睡眠时间≥9 h）作为暴露因素，与暴露因素显著相关的SNPs作为工具变量（instrumental variable，IV），心力衰竭作为结局变量，使用两样本MR分析的方法进行因果关联分析。睡眠时间不足的遗传数据来自英国生物库（UK Biobank）[13]，这是一项针对居住英国的超过50万人的前瞻性研究，研究人群在40~69岁，本次研究引用HASSAN等[14]2019年发表的有关睡眠时间的GWAS数据库，其中包括睡眠时间不足（睡眠时间<7 h）106 192例，睡眠时间正常（睡眠时间7~8 h）305 742例，睡眠时间过长（睡眠时间≥9 h）34 184例，所有纳入人群均为欧洲血统。心力衰竭的遗传数据来自2020年发表的有关心力衰竭基因位点的Meta分析，该研究纳入26项欧洲人群研究，病例的标准为临床诊断的任何病因的心力衰竭患者，并没有基于左心室射血分数的纳入标准；对照组为没有诊断为心力衰竭的受试者，该研究包括47 309例病例和930 014例对照，分析了7 773 021个与心力衰竭相关的SNP位点[15]。

1.2 IV的选择

本文筛选SNPs标准为：（1）在全基因组学范围内与暴露因素具有显著关联的SNPs（$P<5\times10^{-8}$）。（2）剔除连锁不平衡（linkage disequilibrium，LD）的SNPs，保证SNPs之间相互独立，排除标准为$r^2>0.001$，kb=10000。（3）设置最小等位基因频率（minimum allele frequency，MAF）参数为0.01。（4）剔除具有回文结构的SNPs进入后续的分析。（5）采用代理SNPs（$r^2>0.8$）来替代缺失的SNPs。（6）F统计量来衡量是否存在弱工具变量，当F<10时说明有可能存在弱工具变量偏倚，后续分析中剔除，其计算公式为$F=\beta^2/se^2$[16]。（7）存在水平多效性的SNPs在后续分析中剔除。

1.3 统计学分析

本研究所有分析均在R语言（版本4.1.2）上进行。运用“TwoSampleMR”包进行MR分析，“MR-PRESSO”包进行水平多效性检验，“ggplot2”包绘制图形，$P<0.05$认为差异有统计学意义。

1.3.1 MR分析：本研究采用逆方差加权法（inverse variance weighted，IVW）、MR-egger回归、加权中位数法（weighted median estimator，WME）和Weighted mode法进行MR分析。主要分析是使用IVW方法进行的，IVW法的原理是保证所有IV有效的前提下将每一个IV方差的倒数作为权重进行加权计算，回归时不考虑截距项，最终结果是所有IV效应值的加权平均值[13]。如果IVW方法的结果存在统计学意义（$P<0.05$），即使其他方法的结果不是显著的，并且没有发现多效性和异质性，只要其他方法的β值在同一方向上，它也可以被视为阳性结果[17]。

1.3.2 敏感性分析：采用Cochran Q检验和漏斗图检验各个IV之间的异质性，从而评估各个IV之间的差异。为检验多个IV之间的水平多效性，本研究采用MR-Egger法和MR-PRESSO法进行检测。当MR-Egger回归的截距为0或者截距项的P值不显著，说明不存在偏倚[16, 18]。MR-PRESSO法是通过将每一个SNP剔除后计算IVW结果，并计算该SNP的效应与IVW结果的残差平方和，然后将每一个SNP的残差平方和的结果相加，

从而评估水平多效性是否显著[17，19]。"leave-one-out"法则是通过逐个剔除 IV 后计算剩余 IV 的 IVW 结果，从而判断 MR 的结果是否由某个 IV 所推动。

2 结果

2.1 IV 的基本信息

去除存在连锁不平衡的 IVs 后，共筛选出 26 个 SNPs 与睡眠时间不足相关，*F* 值为 37.21（*F*>10），可能不存在弱工具变量偏倚，其中 rs2186122，rs9367621，rs60882754 存在回文结构，在后续分析中被剔除；筛选出 7 个 SNPs 与睡眠时间过长相关，F 值为 39.40（*F*>10），可能不存在弱工具变量偏倚，其中 rs7534398 存在回文结构，在后续分析中被剔除，而 rs17817288 由于存在水平多效性，在后续分析中被剔除。SNPs 具体信息详见表 1 和表 2。

2.2 睡眠时间心力衰竭的 MR 分析

IVW 法结果显示，睡眠时间不足会导致心力衰竭的风险增加，结果具有统计学意义［*OR*（95%*CI*）=2.347（1.209~4.555）］。MR-Egger、Weighted median 和 Weighted mode 法的 *OR* 值也都大于 1，统计效能为 100.0%。睡眠时间过长可能会导致心力衰竭的风险增加减少，但四种方法的结果都无统计学意义，统计效能为 39.6%。结果详见表 3、图 1 和图 2。

2.3 敏感性分析

在睡眠时间过短与心力衰竭之间，IVW（*P*=0.174）和 MR-Egger 回归（*P*=0.075）的 Cochran *Q* 检验表明 SNPs 并不存在异质性。MR-Egger 的 egger_intercept 和 0 没有统计学差异（*P*=0.056），MR-PRESSO 总体性检验未发现多效性的 SNPs，因此可以认为没有水平多效性的存在。"leave-one-out"分析显示剔除每个 SNP 后，剩余的 SNPs 进行 IVW 分析结果均在 0 的右侧，未发现对因果关联估计值影响过大的 SNPs（见图 3）。漏斗图显示每个 SNP 作为 IV 时，代表因果关联效应的点呈对称分布（图 4）。

表 1 与睡眠时间不足相关联的 SNPs 的基本信息

Table 1 Basic information of SNPs associated with insufficient sleep duration

SNP	CHR	位置	EA	OA	EAF	*β*	*SE*	*P* 值
rs11763750	7	2080114	G	A	0.814 346	0.007 212	0.001 234	5.10E-09
rs1229762	7	114218582	C	T	0.335 499	−0.007 239	0.001 017	1.00E−12
rs12518468	5	7249696	T	C	0.671 544	−0.005 885	0.001 021	8.50E-09
rs12567114	1	98527951	G	A	0.724 600	0.006 325	0.001 077	4.10E-09
rs12661667	6	41792545	C	T	0.736 505	−0.006 022	0.001 087	2.80E-08
rs12963463	18	53099093	C	T	0.299 425	0.007 114	0.001 060	1.90E-11
rs13107325	4	103188709	C	T	0.925 472	−0.013 268	0.001 828	2.50E-13
rs1380703	2	57941287	A	G	0.616 469	−0.006 764	0.001 005	1.60E-11
rs1607227	11	28808617	G	T	0.704 938	0.006 369	0.001 055	1.50E-09
rs17005118	4	82288564	G	A	0.735 064	−0.006 482	0.001 087	2.50E-09
rs17388803	15	48027204	A	C	0.894 352	−0.009 826	0.001 587	6.50E-10
rs2014830	3	50172397	C	T	0.698 128	0.005 786	0.001 050	2.70E-08
rs205024	17	11227352	C	T	0.616 724	0.005 510	0.000 986	2.70E-08
rs2186122*	1	66470206	A	T	0.438 434	−0.005 670	0.000 972	4.80E-09
rs2517827	6	29832846	C	A	0.688 933	−0.005 929	0.001 036	5.70E-09
rs2820313	1	201870221	A	G	0.658 888	−0.006 006	0.001 010	2.30E-09
rs2863957	2	114089551	C	A	0.781 508	0.010 190	0.001 161	2.60E-18
rs3776864	5	102327868	A	C	0.667 210	0.005 724	0.001 019	1.70E-08
rs4585442	5	135508381	A	G	0.688 977	−0.006 347	0.001 036	8.10E-10
rs5757675	22	39838892	G	T	0.259 528	0.006 455	0.001 099	2.70E-09
rs59779556	16	56227965	T	G	0.553 827	0.005 491	0.000 966	2.00E-08
rs60882754*	8	52886619	A	T	0.938 985	0.011 304	0.002 001	1.80E-08
rs7524118	1	34736052	T	C	0.291 624	−0.005 762	0.001 054	4.90E-08
rs7939345	11	47980568	T	G	0.207 569	0.006 498	0.001 182	4.00E-08
rs9321171	6	129848635	C	T	0.540 122	0.005 354	0.000 966	4.20E-08
rs9367621*	6	55040290	T	A	0.431 040	0.005 445	0.000 970	1.60E-08

注：3 个 SNP（rs2186122，rs9367621，rs60882754）呈回文序列而在后续分析中被剔除；CHR= 染色体，EA= 效应等位基因，OA= 其他等位基因，EAF= 最小等位基因频率。

表 2 与睡眠时间过长相关联的 SNPs 的基本信息

Table 2 Basic information of SNPs associated with excessive sleep duration

SNP	CHR	位置	EA	OA	EAF	*β*	*SE*	*P* 值
rs10899257	11	76415209	G	A	0.855 527	-0.005 638	0.001 031	4.60E-08
rs147114641	17	43748492	C	A	0.774 030	0.005 689	0.000 868	4.90E-11
rs17817288#	16	53807764	A	G	0.518 127	0.004 188	0.000 727	8.90E-09
rs3751046	11	122828342	A	G	0.852 658	-0.005 775	0.001 027	2.00E-08
rs6737318	2	114083120	A	G	0.778 159	-0.006 380	0.000 877	3.40E-13
rs7534398*	1	7767464	T	A	0.798 618	-0.005 079	0.000 908	2.10E-08
rs75458655	11	118115331	C	T	0.977 027	-0.016 731	0.002 423	5.40E-12

注：SNP（rs17817288）存在水平多效性而在后续分析中被剔除；SNP（rs7534398）呈回文序列而在后续分析中被剔除。

表 3 睡眠时间与心力衰竭的孟德尔随机化分析结果

Table 3 Mendelian randomization analysis results for the relationship between sleep duration and heart failure

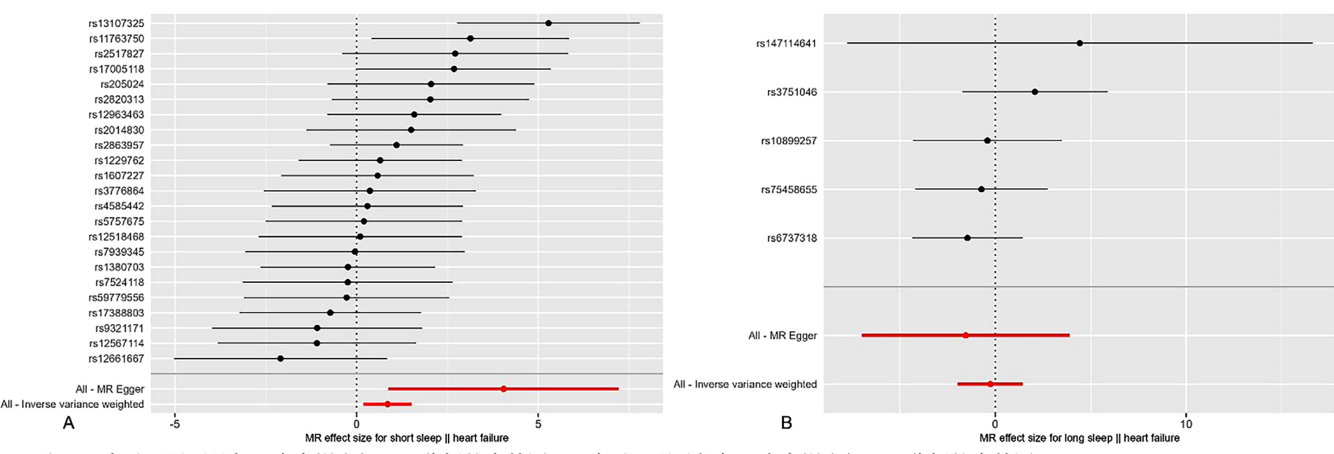
暴露因素	方法	SNPs	*OR*（95%*CI*）	*P* 值
睡眠时间不足				
	MR Egger	23	57.304（2.415~1 359.486）	0.021
	Weighted median	23	1.655（0.710~3.857）	0.244
	Inverse variance weighted	23	2.347（1.209~4.555）	0.012
	Weighted mode	23	1.334（0.349~5.102）	0.677
睡眠时间过长				
	MR Egger	5	0.213（0.001~49.025）	0.616
	Weighted median	5	0.508（0.066~3.901）	0.515
	Inverse variance weighted	5	0.774（0.141~4.249）	0.768
	Weighted mode	5	0.381（0.033~4.415）	0.484

在睡眠时间过长与心力衰竭之间，MR-Egger 的 egger_intercept 和 0 没有统计学差异（*P*=0.658），但 MR-PRESSO 总体性检验（*P*=0.013）发现 rs17817288 是离群值，导致整体存在水平多效性，故后续的分析中将其剔除。IVW（*P*=0.599）和 MR-Egger 回归（*P*=0.472）的 CochranQ 检验表明 SNPs 并不存在异质性。“leave-one-out”分析显示剔除每个 SNP 后，剩余的 SNPs 进行 IVW 分析结果均与 0 相交（见图 3）。漏斗图显示每个 SNP 作为 IV 时，代表因果关联效应的点呈对称分布（见图 4）。

3 讨论

本研究系统评估了睡眠时间与心力衰竭发生风险的因果关联，使用了大样本 GWAS 数据库进行分析。结果表明，睡眠时间过短会增加心力衰竭发生的风险［*OR*（95%*CI*）=2.347（1.209~4.555）］，且结果具有统计学意义。相比之下，睡眠时间过长与心力衰竭之间的因果关联不明显［*OR*（95%*CI*）=0.774（0.141~4.249）］。通过敏感性分析，在剔除存在水平多效性的 SNP 后，结果的稳定性得到进一步验证。

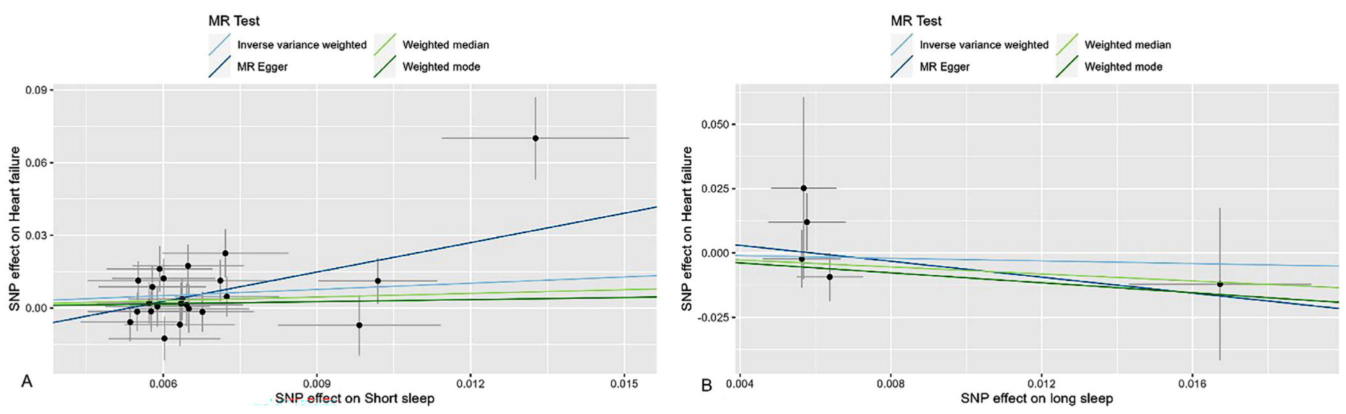
既往的人群研究表明睡眠时间过少会导致患心力衰竭的风险增加。一项针对 6 538 名美国成年人的横断面研究结果显示，在调整多个混杂因素后，夜间睡眠时间小于 6 h 的人群患心力衰竭的概率增加约 67.0%（95%*CI*：1.16~2.41）[6]。在一项基于 3723 名英国男性的队列研究中，与睡眠时间 7 h 的人群相比，睡眠时间小于 6 h 患心力衰竭的风险明显增加［HR（95%*CI*）=2.91（1.31~6.45）］[7]。基于开滦队列的一项前瞻性



注：A 表示睡眠不足与心力衰竭之间 MR 分析的森林图；B 表示睡眠过长与心力衰竭之间 MR 分析的森林图。

图 1 睡眠时间与心力衰竭 MR 结果的森林图

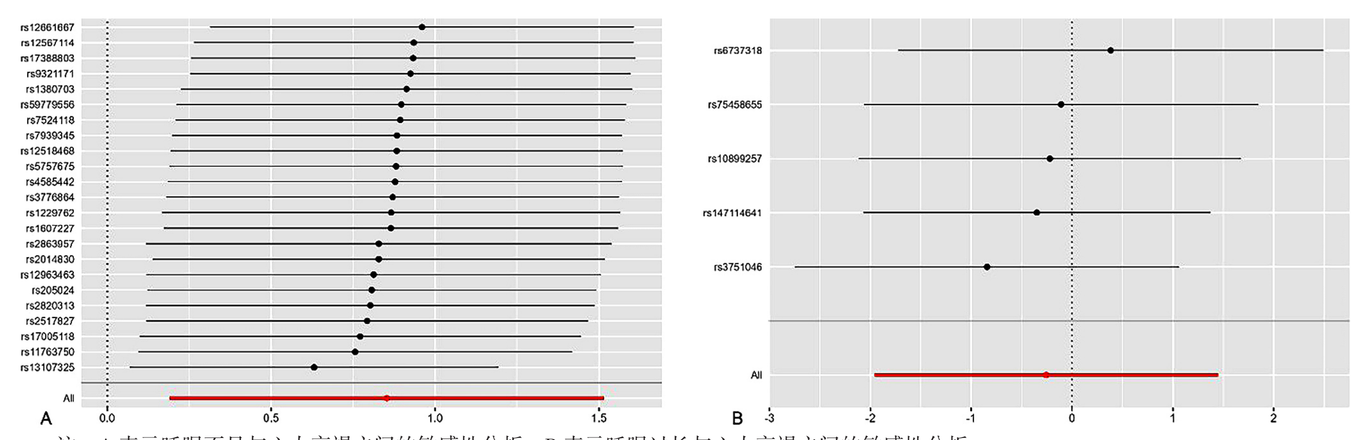
Figure 1 Forest plot of MR results for the relationship between sleep duration and heart failure



注：A 表示睡眠不足与心力衰竭之间 MR 分析的散点图；B 表示睡眠过长与心力衰竭之间 MR 分析的散点图。

图 2 睡眠时间与心力衰竭 MR 结果的散点图

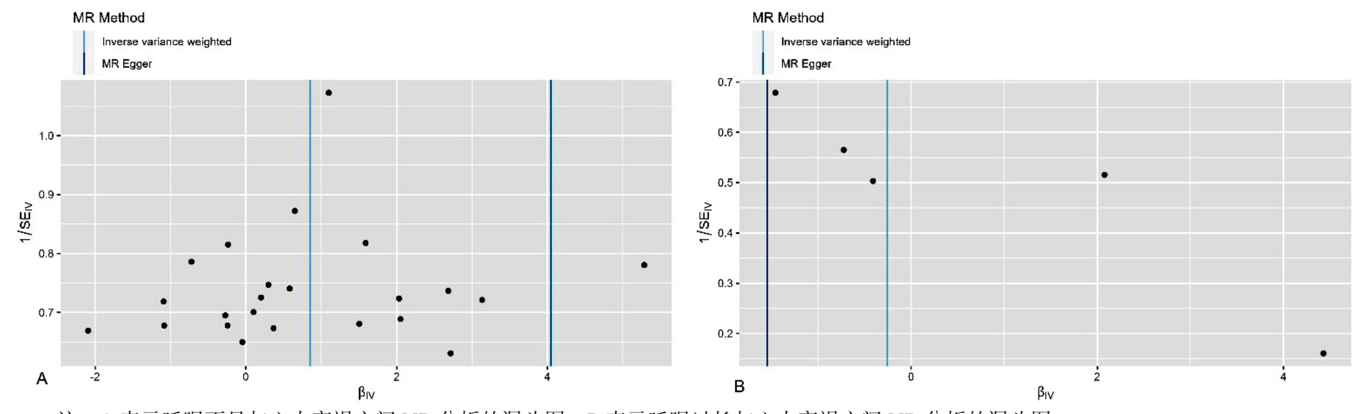
Figure 2 Scatter plot of MR results for the relationship between sleep duration and heart failure



注：A 表示睡眠不足与心力衰竭之间的敏感性分析；B 表示睡眠过长与心力衰竭之间的敏感性分析。

图 3 “leave-one-out”敏感性分析结果

Figure 3 leave-one-out of SNP associated with sleep duration and heart failure



注：A 表示睡眠不足与心力衰竭之间 MR 分析的漏斗图；B 表示睡眠过长与心力衰竭之间 MR 分析的漏斗图。

图 4 睡眠时间与心力衰竭 MR 分析的漏斗图

Figure 4 Funnel plot for the MR analysis of sleep duration and heart failure

研究结果显示，与睡眠时间 7.0~7.9 h/ 晚相比，短睡眠时间人群发生心力衰竭的风险更高；在调整相关混杂因素后，睡眠时间小于 6 h/ 晚人群的 HR 值为 1.24［95%*CI*（1.01~1.55）］，睡眠时间 6.0~6.9 h/ 晚人群的 HR 值为 1.29［95%*CI*（1.06~1.57）］[8]。上述结果与本研究结果一致。

然而，既往的研究对于睡眠时间过长与心力衰竭之间是存在争议的。一项 2007 年在美国开展的横断面研究发现，与睡眠时间 6~8 h 的人群相比，睡眠时间超过 8h 患心力衰竭的 OR 值为 1.325［95%*CI*（0.631~2.780）］，但结果没有统计学意义[6]。在另一项英国的队列研究中，研究者对 89 572 人进行随访 7 年，最终有 1324 人患有

心力衰竭，在调整多个协变量后，与睡眠时间正常（6~8h）的人群相比，长睡眠并没有增加心力衰竭的风险［HR（95%*CI*）=0.89（0.77~1.02）］[20]。本研究观察到睡眠时间过长会降低患心力衰竭的风险，但也没有统计学意义。造成这种差异的原因可能有以下两个，首先，睡眠时间较长与心力衰竭之间的关系仍有待商榷，抑郁症，社会经济地位低，缺乏身体活动和亚临床疾病都与睡眠时间过长有关，并会混淆与心力衰竭之间关联性。其次，MR 分析和既往的人群研究一样，都需要大规模样本来进行因果效应的估计，然而睡眠时间过长者相对较少，可能会使统计功效变低，从而导致结果出现假阴性[21]。

4 小结

本研究的优势在于：（1）使用 MR 分析可以有效避免混杂因素和反向因果对研究结果的影响；（2）通过严格的方式筛选 SNP 作为 IV，并通过多种分析方法来验证两者之间的因果关联，保证结果稳定。曾有研究者开展对睡眠时间与心力衰竭的 MR 研究，但在 IV 的筛选过程中并没有将容易影响结果的呈回文结构的 SNPs 剔除，且没有详细的敏感性分析结果，导致其最终结果并不准确[10]。当然，本研究也存在一定的局限性。（1）睡眠时间是由参与者自我报告的，这可能会导致回忆偏移而导致错误分类，有研究发现自我报告的睡眠时间明显长于体动记录仪测量的睡眠时间[22]；（2）本次研究没有包括其他与睡眠相关的特征（例如：阻塞性睡眠呼吸暂停综合征、不安腿综合征），而这些特征也是一些心血管疾病的现在危险因素[23-24]；（3）研究只包括了具有欧洲血统的人群，虽然减少人口结构带来的潜在偏倚，但会限制研究结果在不同地区、不同种族人群中的可推广性；（4）由于没有原始数据，无法进一步按照年龄或性别进行分层分析，可能无法得出更明确的因果关联。（5）心力衰竭并没有区分不同亚型（例如，射血分数降低性心力衰竭和射血分数正常性心力衰竭），这使本研究无法揭示睡眠时间与不同类型的心力衰竭之间更详细的关联。（6）尽管本研究以囊括了 26 项研究的 Meta 分析作为结局变量，但其中包括 UK Biobank，由于没有个体的原始数据，无法计算样本的重叠率，可能使结果产生偏倚。

综上所述，本研究通过孟德尔随机化的研究方法揭示了睡眠时间过短与心力衰竭存在明显的因果关联。这一发现强化了睡眠健康教育的重要性，为心力衰竭的早期预防以及及时防治提供了新的思考方向，值得进一步研究论证及推广应用。然而，鉴于不同种族和地区的基因差异，更大规模和更多元化的研究仍然需要进行，以验证睡眠调节对于降低心力衰竭发病率的实际效果。

作者贡献：刘振宇负责文章的构思与设计、统计学处理、结果的分析与解释、论文撰写；王江敏、刘振宇负责数据收集、整理；刘振宇、魏云鹏负责论文的修订；邢彦负责文章的质量控制及审校，对文章整体负责。

本文无利益冲突。

刘振宇 https://orcid.org/0000-0003-1838-0032

参考文献

［1］SAVARESE G，BECHER P M，LUND L H，et al. Global burden of heart failure：a comprehensive and updated review of epidemiology［J］. Cardiovasc Res，2023，118（17）：3272-3287. DOI：10.1093/cvr/cvac013.

［2］SAVARESE G，LUND L H. Global public health burden of heart failure［J］. Card Fail Rev，2017，3（1）：7-11. DOI：10.15420/cfr.2016：25：2.

［3］HIRSHKOWITZ M，WHITON K，ALBERT S M，et al. National sleep foundation's updated sleep duration recommendations：final report［J］. Sleep Health，2015，1（4）：233-243. DOI：10.1016/j.sleh.2015.10.004.

［4］刘振宇，王江敏，魏云鹏，等. 北京市海淀区居民睡眠时间与糖尿病患病的相关性研究［J］. 现代预防医学，2022，49（18）：3451-3456. DOI：10.20043/j.cnki.MPM.202203360.

［5］BOCK J M，VUNGARALA S，COVASSIN N，et al. Sleep duration and hypertension：epidemiological evidence and underlying mechanisms［J］. Am J Hypertens，2022，35（1）：3-11. DOI：10.1093/ajh/hpab146.

［6］AGGARWAL S，LOOMBA R S，ARORA R R，et al. Associations between sleep duration and prevalence of cardiovascular events［J］. Clin Cardiol，2013，36（11）：671-676. DOI：10.1002/clc.22160.

［7］WANNAMETHEE S G，PAPACOSTA O，LENNON L，et al. Self-reported sleep duration，napping，and incident heart failure：prospective associations in the British regional heart study［J］. J Am Geriatr Soc，2016，64（9）：1845-1850. DOI：10.1111/jgs.14255.

［8］ZHUANG S，HUANG S E，HUANG Z，et al. Prospective study of sleep duration，snoring and risk of heart failure［J］. Heart，2023：heartjnl-hear2022-321799. DOI：10.1136/heartjnl-2022-321799.

［9］HEMANI G，ZHENG J，ELSWORTH B，et al. The MR-Base platform supports systematic causal inference across the human phenome［J］. eLife，2018，7：e34408. DOI：10.7554/eLife.34408.

［10］ZHAO J Q，YANG F K，ZHUO C G，et al. Association of sleep duration with atrial fibrillation and heart failure：a Mendelian randomization analysis［J］. Front Genet，2021，12：583658. DOI：10.3389/fgene.2021.583658.

［11］LIANG Y Y，CHEN J，PENG M G，et al. Association between sleep duration and metabolic syndrome：linear and nonlinear Mendelian randomization analyses［J］. J Transl Med，2023，21（1）：90. DOI：10.1186/s12967-023-03920-2.

［12］ZHOU F X，LI S J，XU H L. Insomnia，sleep duration，and risk of anxiety：a two-sample Mendelian randomization study［J］. J Psychiatr Res，2022，155：219-225. DOI：10.1016/

j.jpsychires.2022.08.012.
[13] SUDLOW C，GALLACHER J，ALLEN N，et al. UK biobank：an open access resource for identifying the causes of a wide range of complex diseases of middle and old age［J］. PLoS Med，2015，12（3）：e1001779. DOI：10.1371/journal.pmed.1001779.
[14] DASHTI H S，JONES S E，WOOD A R，et al. Genome-wide association study identifies genetic loci for self-reported habitual sleep duration supported by accelerometer-derived estimates［J］. Nat Commun，2019，10（1）：1100. DOI：10.1038/s41467-019-08917-4.
[15] SHAH S，HENRY A，ROSELLI C，et al. Genome-wide association and Mendelian randomisation analysis provide insights into the pathogenesis of heart failure［J］. Nat Commun，2020，11（1）：163. DOI：10.1038/s41467-019-13690-5.
[16] FENG R Y，LU M N，XU J W，et al. Pulmonary embolism and 529 human blood metabolites：genetic correlation and two-sample Mendelian randomization study［J］. BMC Genom Data，2022，23（1）：69. DOI：10.1186/s12863-022-01082-6.
[17] BURGESS S，DAVEY SMITH G，DAVIES N M，et al. Guidelines for performing Mendelian randomization investigations：update for summer 2023［J］. Wellcome Open Res，2019，4：186. DOI：10.12688/wellcomeopenres.15555.3.
[18] BOWDEN J，DAVEY SMITH G，BURGESS S. Mendelian randomization with invalid instruments：effect estimation and bias detection through egger regression［J］. Int J Epidemiol，2015，44（2）：512-525. DOI：10.1093/ije/dyv080.
[19] VERBANCK M，CHEN C Y，NEALE B，et al. Detection of widespread horizontal pleiotropy in causal relationships inferred from Mendelian randomization between complex traits and diseases［J］. Nat Genet，2018，50（5）：693-698. DOI：10.1038/s41588-018-0099-7.
[20] CHEN X R，ZHOU M Q，WANG J Y，et al. Associations of objective sleep duration and physical activity with risk of heart failure：a prospective cohort study［J］. Gen Hosp Psychiatry，2024，90：141-149. DOI：10.1016/j.genhosppsych.2024.08.005.
[21] ZOU C F，WANG Z Q，HUANG W Y，et al. Linear and non-linear Mendelian randomization analyses of sex-specific associations between sleep duration and hyperuricemia［J］. Front Nutr，2022，9：920791. DOI：10.3389/fnut.2022.920791.
[22] CESPEDES E M，HU F B，REDLINE S，et al. Comparison of self-reported sleep duration with actigraphy：results from the hispanic community health study/study of latinos sueño ancillary study［J］. Am J Epidemiol，2016，183（6）：561-573. DOI：10.1093/aje/kwv251.
[23] ZHANG Y Q，PELOQUIN C E，DUBREUIL M，et al. Sleep apnea and the risk of incident gout：a population-based，body mass index-matched cohort study［J］. Arthritis Rheumatol，2015，67（12）：3298-3302. DOI：10.1002/art.39330.
[24] SCHIPPER S B J，VAN VEEN M M，ELDERS P J M，et al. Sleep disorders in people with type 2 diabetes and associated health outcomes：a review of the literature［J］. Diabetologia，2021，64（11）：2367-2377. DOI：10.1007/s00125-021-05541-0.

（收稿日期：2024-03-02；修回日期：2024-11-01）
（本文编辑：王世越）